

Neklidová medikace – teorie a praxe

MUDr. Alexander Nawka

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Farmakologická léčba má v algoritmu zvládnání akutně neklidného pacienta své nezpochybnitelné místo, ale měla by být zahájena pouze v případě, když selžou deeskalační techniky a další nefarmakologické postupy. Ideální neklidová medikace by měla být neinvazivní, snadno aplikovatelná, s rychlým nástupem účinku, efektivně tlumící neklid bez nadměrné sedace pacienta, dobře tolerovaná a pozitivně ovlivňující příznaky základního onemocnění. I přes pestrou paletu momentálně dostupných preparátů ani jeden z nich nesplňuje všechny podmínky. V přehledovém článku jsou diskutovány aktuální možnosti léčebných strategií u neklidného pacienta s primárně psychiatrickou příčinou agitovanosti. I přes řadu existujících doporučení „expertů“ a výsledků randomizovaných studií, velkou roli v užití neklidové medikace hraje dlouhodobá klinická zkušenost a otázka ekonomické.

Klíčová slova: agitovanost, agrese, neklidová medikace, farmakoterapie, omezovací opatření.

Forced medication

Pharmacological treatment has in the algorithm of the management of an acutely agitated patient its indisputable place and should be initiated only if previous de-escalation techniques and other non-pharmacological methods had fail. Ideal drug for such purpose should be non-invasive; easy to apply; with rapid onset of action; effectively decreasing agitation without excessive sedation; well-tolerated and should positively affect the underlying psychiatric condition. Despite the wide variety of currently available drugs nor one meets all the criteria. The review article discusses the current treatment options for agitated patients with primary psychiatric causes of agitation. Despite many existing „expert recommendations“ and the results of randomized controlled trials, a longlasting clinical experience together with economical factors plays significant role in the use of forced medication.

Key words: agitation, aggression, forced medication, pharmacotherapy, coercive measures.

Psychiatr. praxi 2012; 13(2): 69–74

Úvod

Agitovanost je stav, při kterém dominuje nepřiměřená, bezcílná a nadměrná motorická a verbální aktivita, která způsobuje pacientovi a jeho okolí závažné těžkosti. Agitovanost není samostatná nozologická jednotka, jedná se o patologické behaviorální projevy, které se mohou vyskytnout v akutních stádiích různých psychiatrických, ale i somatických onemocnění. Mezi nejnapadnější zevní projevy patří pohybový neklid, zvýšená reaktivita na vnitřní nebo zevní stimuly, iritabilita a nepřiměřená nebo neúčelná aktivita. Agitovanost představuje akutní stav vyžadující okamžitou léčbu, jinak může vyústit v násilné chování (1).

Násilí není diagnostická kategorie, ale jen typ chování, které je spojeno s různou psychopatiologií (1). Oběťmi násilí jsou nejčastěji členové pacientovy rodiny, na druhém místě to je zdravotnický personál (2, 3). Dále je zajímavé, že i když po roce 1989 v obecné populaci došlo k výraznému vzestupu násilného chování, u psychiatrických pacientů k růstu násilí nedošlo (4). Obtížný úkol představuje predikce agresivních projevů. Násilí totiž bývá často doprovázeno současným zneužíváním alkoholu a drog, což zvyšuje riziko agresivity. Komorbidita s poruchou osobnosti, nezaměstnanost, léková non-compliance, ale především násilné chování v minulosti patří mezi nejvýznamnější prediktory agresivního chování (5).

S často nepředvídatelnými projevy a agresivním chováním v důsledku bludného prožívání se navíc můžeme setkat u psychotických onemocnění (6). K posouzení intenzity násilného chování a neklidu se používá řada různých škál, v ČR nejčastěji Modified Overt Aggression Scale (7).

Příčiny agitovanosti a neklidu

Příčiny agitovanosti a neklidu lze orientačně rozdělit do čtyř kategorií:

- Primárně psychiatrické příčiny (psychotická onemocnění – schizofrenie, akutní přechodná psychotická porucha nebo schizoafektivní porucha; afektivní – neklid u akutní mánie, psychotická deprese; úzkostné poruchy – v rámci akutní reakce na stres a poruch přízpůsobení; při organických poruchách CNS, deliriích atd.)
- Primárně nepsychiatrické příčiny (epilepsie – především temporální, cévní mozková příhoda, infekce CNS, traumatické poškození CNS, symptomatická deliria, arytmie, hypoglykemie, hypertenze, bolestivé syndromy, polyfarmakoterapie atd.)
- Zneužívání návykových látek (akutní intoxikace a syndrom z odnětí návykové látky)
- Důsledek nežádoucích účinků antipsychotické léčby (např. akatie)

V tomto článku se budeme věnovat problematice agitovanosti a neklidu u primárně psy-

chiatrických stavů. Problematice zvládnání stavů neklidu způsobeného intoxikací psychoaktivními látkami, neklidu při organických poruchách CNS a deliriích se na stránkách tohoto časopisu věnovala již řada autorů (8–13).

Klinické vyšetření a komunikace s pacientem

Nepostradatelnou součástí kontaktu s neklidným pacientem je slušné jednání, včetně pozdravení a představení se. Prvořadou intervencí, která předchází ostatním terapeutickým aktivitám, je deeskalace. Skládá se ze tří složek: vyhodnocení situace; komunikace (neverbální a verbální); a taktiky vyjednávání, které mohou být v různých kulturách poněkud odlišné. V ČR Vevera (14) doporučuje postup shrnutý v tabulce 1 (dále rozšířen autorem). S neklidným pacientem mluvíme stručně, jasně a snažíme se co nejrychleji získat základní informace potřebné ke kvalifikované diagnostické úvaze. Nejdříve necháme pacienta volně mluvit, empaticky nasloucháme, nedráždíme jej zbytečnými či nevhodnými otázkami, parafrázujeme pacientovy odpovědi. Zůstáváme po celou dobu klidní, dáváme jasně najevo, že jsme zde kvůli pacientovi. Velký význam má taktéž redukce vnějších stimulů – tlumené světlo, tichá místnost, vypnutí telefonu. Nabídnutí tekutin či jídla představuje taktéž jednu z alternativ de-eskalačních technik (15). Jedním ze základ-

Tabulka 1. Deeskalační techniky

Vyhodnocení situace	K provedení deeskalační techniky si rezervujeme dostatečný čas a vhodný prostor.
	S pacientem nezůstáváme v místnosti sami, máme předem promyšlené únikové cesty – otevřené dveře, zvonky. Sedíme blíž dveřím než pacient.
	Odstraníme z dosahu pacienta nebezpečné předměty.
	Iniciace verbálního kontaktu – hledáme příčiny (ty často souvisí s frustrací z omezení práv, pocity bezmocnosti, ohrožení).
Komunikace neverbální	Náš postoj nesmí být útočný – ruce v bok, ani defenzivní – ruce zkřížené na prsou.
	Respektujeme neverbální signály pacienta (např. ústup, otočení hlavy), fyzické agrese často předchází ideatorní a verbální agresi.
	Respektujeme osobní prostor (např. u pacientů s paranoidními bludy typicky větší za zády), vyvarujeme se prudkých pohybů a snažíme se udržet bezpečnou vzdálenost (alespoň délka paže od pacienta). S pacientem se snažíme jednat vsedě.
	Snažíme se o minimalizaci rušivých zevních stimulů (hlasití spolupacienti, „ostré světlo“, hluk zvenku).
Komunikace verbální	K pacientovi vždy přistupujeme s důvěrou, představíme se mu, hovoříme klidným, avšak autoritativním hlasem.
	Doporučuje se oslovovat pacienta příjmením - dodává to komunikaci osobnější ráz a je to často vnímáno jako projev respektu.
	Slovní sdělení by mělo být maximálně jednoduché, srozumitelné a jednoznačné.
	Nekomentujeme pacientovy hodnotící soudy (větu „všichni mě štvete“ nekomentujeme, ale snažíme se porozumět jejím důvodům).
	Pacienta necháme mluvit, nepřerušujeme ho, svoji empatii potvrzujeme např. přikyvováním, eliminujeme pocity bezmoci a frustrace.
	Pacient by měl mít možnost položit otázky, verbalizovat své potřeby a přání.
	Nenutíme pacienta k zásadním rozhodnutím, poskytujeme čas na rozmyšlení.
	Při vystupňování neklidu ukončíme rozhovor. Dokumentaci provádíme až následně.
Vydávání	Vystupujeme jako osoba ochotná a schopná pomoci.
	Konfrontaci měníme na diskuzi. Cílem je výsledek výhra – výhra. Toho docílíme možností volby – činí z pacienta partnera (např.: „S jakými léky máte lepší zkušenosti?“).
	Pacientovi můžeme nabídnout něco k pití. Stejně tak můžeme nabídnout možnost fyzické aktivity (na některých odd. je k dispozici rotoped či boxovací pytel).
	Vysvětlujeme a popisujeme smysl prováděných intervencí („Snažíme se vám pomoci, pane Nováku, podáme vám lék na zklidnění.“).

ních principů de-eskalace je změnit případnou konfrontaci na diskuzi. Vystupujeme jako osoba ochotná a schopná pacientovi pomoci.

Při orientačním somaticko-neurologickém vyšetření (do míry, jakou nám to dovoluje klinicky stav pacienta, a zvláště pak úroveň neklidu) se snažíme z diagnostického hlediska vyloučit somatická onemocnění či poruchy, které nenesou terapeutický zásah, na prvním místě jsou to zvláště traumatické poškození CNS, cévní mozkové příhody, infekce CNS, ale i další somatogenní původy neklidu (arytmie, hypertenze, hypoglykemie atd.). Dále se soustředujeme na možnost intoxikace psychoaktivní látkou, syndromu z odnětí návykové látky a rovněž na delirantní stavy komplikující odvykací stav nebo nasedající na organické onemocnění mozku. Svoje místo zde mají i pomocné diagnostické metody, jako je základní laboratoř, odběr vzorku na toxikologii, případně i zobrazovací vyšetření. Velice cennou informací je, zda-li se již u pacienta v minulosti objevil podobný stav, a když ano, tak jaký postup, resp. lék se osvědčil při jeho zvládnutí (snášenlivost a efektivita).

Predikce agresivního chování vychází především z jeho výskytu v minulosti, případně z historie jiného druhu impulzivního chování. Snažíme se identifikovat varovné příznaky případného agresivního chování a dbáme dále zvý-

šené opatrnosti zvláště u slovních útoků; projevů napětí a podrážděnosti, jako je rozbíjení předmětů, rychlé popocházení, nezvyklé přibližování se k lékaři či upřenému očnímu kontaktu; které často násilnému chování předcházejí. Včasný a cílený terapeutický zásah zde může zabránit eskalaci do násilného chování. Prezentace síly přizváním dalších spolupracovníků (lékař, sestra, ošetřovatel) zde představuje zcela legitimní postup. Primárním cílem je zajistit bezpečnost pacienta, současně ale taktéž i personálu a spolupacientů. V případě, že má pacient u sebe jakoukoliv zbraň, je lepší jej požádat, aby ji odložil na neutrální místo, spíše než aby ji odevzdal personálu. Ve vypjatých situacích a pokaždé, když hrozí riziko poškození zdraví ať již pacienta či personálu, kontaktujeme policii (1).

Když se nám podaří navázat verbální kontakt a nabídnout pomoc, měli bychom se v případě nutnosti farmakologického zásahu pokusit zahájit perorální léčbu. Při jejím odmítnutí pak přistoupíme k podání medikace intramuskulární nebo intravenózní cestou. Jestliže samotná aplikace neklidové medikace nevede záhy ke zklidnění pacienta a pacient je i nadále svým chováním nebezpečný sobě nebo okolí, je nutné přikročit k omezení mechanickému (16).

Při fyzickém zásahu pak platí pravidlo jedna osoba – jedna končetina a jedna osoba navíc.

Další management neklidného pacienta fyzicky omezeného má svá přesná pravidla (16), omezeného je však potřebné ve všech případech intenzivně pozorovat. Mechanické omezovací prostředky stejně tak jako užití neklidové medikace proti vůli pacienta je možné použít pouze u nemocných, kteří jsou hospitalizováni nedobrovolně dle §23 a §24 20/1966 (Zákon o péči o zdraví lidu) (16), od 1. 4. 2012 dle §38-40 372/2011 Sb. (Zákon o zdravotních službách) a pouze v případě, že méně restriktivní prostředky selhaly. Za všech okolností musí být použití omezovacích prostředků dobře zdokumentováno, případné změny duševního a tělesného stavu pravidelně monitorujeme.

Neklidová medikace – způsob aplikace léků

Perorální aplikace

Užití medikace per os představuje nejvhodnější formu podání medikace. Nesmíme zapomínat, že i v případě psychotického neklidu lze uvažovat (v případě, že to dovoluje klinický stav pacienta) o perorálním podání medikace. Jedná se totiž o nejbezpečnější formu podání. Použití jehly jak u intravenózní, tak u intramuskulární aplikace totiž zvyšuje riziko poranění pacienta i personálu. Pacienti jsou navíc k perorálnímu

podání nejvstřícnější a mají pocit, že je jim poskytována pomoc bez zbytečného omezení (17). Perorální podávání roztoku risperidonu a tablet lorazepamu vedlo ke zklidnění agitovaných pacientů stejně rychle jako intramuskulární aplikace haloperidolu a lorazepamu (18). Jestliže pacient opakovaně není ochoten akceptovat perorální léčbu, přikročíme k parenterální aplikaci (intramuskulární, resp. intravenózní).

Intramuskulární aplikace

Intramuskulární medikace patří mezi nejpreferovanější volbu podání neklidové medikace. Obecně lze říct, že se účinná látka vstřebává rychleji než při perorálním podání (19), nicméně taktéž méně spolehlivě, a je spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků než aplikace perorální (20, 21). Toto se týká zvláště diazepam, který patří mezi nejčastěji používané preparáty v České republice. Na druhé straně lorazepam se po nitrosvalovém podání vstřebává spolehlivě a představuje zlatý standard při podávání intramuskulární neklidové medikace (22). Obdobně typická i atypická antipsychotika aplikovaná intramuskulárně mají srovnatelnou účinnost s perorální formou podání a speciálně v případě typických antipsychotik vyvolávají častěji extrapyramidové symptomy (EPS), kardiotoxicitu a nežádoucí útlum (23, 24).

Intravenózní aplikace

Intravenózní aplikace patří mezi ty nejméně preferované, a to převážně z bezpečnostních důvodů, protože při ní hrozí riziko poranění pacienta, ale i personálu (25). Užívá se u nemocných, u kterých potřebujeme co nepromptnější nástup účinku. Tato aplikace zajišťuje téměř okamžité doručení léku na místo působení a nedochází k nechtěné kumulaci dávky, jak tomu může být u intramuskulární aplikace. Mezi nejvhodnější preparáty pro své farmakokinetické vlastnosti patří midazolam, nicméně u nás se v této indikaci i nadále nejčastěji užívá diazepam. Při absenci kýženého efektu u diazepam může být další dávka podána po 5–10 min., maximálně však třikrát. Důležité je mít v takovém případě k dispozici flumazenil pro případ útlumu dýchacího centra (když dechová frekvence poklesne pod 10/min., měl by být okamžitě aplikován). Ojedinele bývá popisována paradoxní dezinhibice s uvolněním vzteku, agresivity a násilí. U takových pacientů se podání benzodiazepinových preparátů v budoucnu vyhneme. Z antipsychotik se intravenózně nejčastěji užívá haloperidol. Přetrvávají však obavy zejména z prolongace QT intervalu, protože při zátěžové nadprodukci adrenalinu je větší pravděpodobnost vzniku arytmií (26).

Nejčastěji užívaná psychofarmaka u neklidu

Benzodiazepiny (BZD)

BZD jsou nejšířeji užívané preparáty k tlumení neklidu psychotického (psychózy, mánie) i nepsychotického (lék první volby při neklidu u úzkostných poruch – akutní reakce na stres a poruchy chování při poruše přizpůsobení atd.). Při léčbě nepsychotického neklidu se užívají v monoterapii, při psychotické agitovanosti pro své sedativní a anxiolytické účinky taktéž v kombinaci s antipsychotiky. Ve vzájemné kombinaci umožňují použití nižší dávky antipsychotika (27), jsou terapeuticky účinnější (19) a vyvolávají méně EPS než léčba samotnými antipsychotiky nebo samotnými BZD (28).

BZD preparáty jsou dle studie EUNOMIA aplikované přibližně ve dvou třetinách neklidových medikací, ať už samostatně, nebo v kombinaci s antipsychotiky (29). Ideálně by se měly používat látky rychle působící nebo s rychlým poločasem, jako jsou lorazepam, klonazepam nebo midazolam. Ukazuje se však, že evropští psychiatři dávají přednost diazepam před klorazepatem a klonazepamem (30). Právě u nejčastěji používaného diazepam je jeho absorpce po intramuskulární aplikaci obtížně předvídatelná, proto preferujeme perorální užití. Lorazepam, který se po intramuskulární aplikaci jako jediný benzodiazepin vstřebává spolehlivě a při jeho odbourávání nevznikají žádné aktivní metabolity (22), není dle výsledků EUNOMIA i přes svou dostupnost v řadě zemí zdaleka tak preferovaným preparátem (29). Protože v ČR registrován není, představuje lepší volbu než diazepam již zmiňovaný klonazepam.

U BZD je potřeba myslet na možnou potenci sedativního účinku ostatních léků a látek (alkohol, opiáty), proto by neměly být nasazovány u pacientů s intoxikací neznámou látkou, případně bez toxikologického vyšetření. Při aplikaci BZD preparátu bychom neměli zapomínat na možné riziko útlumu dýchacího centra, nebo na méně častou paradoxní dezinhibici (31).

Typická antipsychotika (TAP)

Velice oblíbenou skupinou léků podávaných při akutním neklidu zůstávají TAP. Dle studie EUNOMIA se TAP z celkového souboru aplikované neklidové medikace podílejí přibližně dvěma třetinami (29). Jejich výhodou jsou spolehlivé antipsychotické účinky, sedativní efekt při vyšších dávkách a hlavně dlouholetá zkušenost s jejich podáváním. Jejich nevýhodou jsou dobře známé vedlejší účinky, včetně EPA, akutní dystonie,

akatie, elevace hladin prolaktinu, riziko vzniku maligního neuroleptického syndromu (NMS). Promptní efekt antipsychotik na agitaci a neklid se děje prostřednictvím sedace. V osmdesátých letech byl jako antipsychotikum první volby k léčbě agitovaného chování doporučován droperidol. Dle studií provedených v devadesátých letech v České republice byly nejčastěji používanými preparáty levomepromazin a zuclopenthixol (32). V posledních letech je hegemonem haloperidol, který je vůbec nejčastěji užívaným preparátem v této indikaci nejenom u nás, ale i v celé Evropě (30). V České republice je dle studie EUNOMIA užíván téměř v polovině všech aplikací neklidové medikace (33). Použití zuclopenthixolu v současnosti není doporučováno pro vysoký výskyt nežádoucích účinků, opožděný nástup antipsychotických účinků a dlouhému poločasu. Zuclopenthixol jako terapie první volby by měl být užíván pouze u osob, u kterých anamnestické údaje potvrzují dobrou odpověď. Není prokázáno, že by byl účinnější v redukci agitace než klasická antipsychotika (24).

Atypická antipsychotika (AAP)

AAP mají ve srovnání s TAP příznivější profil nežádoucích vedlejších účinků; méně EPS (zejména akutních dyskínií); nízký výskyt NMS; kromě olanzapinu mají méně anticholinergních účinků (34). I přes zmiňovaný lepší profil nežádoucích účinků či farmakokinetických vlastností se zmiňované preparáty v České republice užívají významně méně často než preparáty TAP (dle studie EUNOMIA jsou užitá pouze v několika málo procentech (29, 30). Svoji roli zde jistě hraje dlouholetá klinická zkušenost s TAP, ale i faktory ekonomické.

V poslední dekádě se u nás na trhu objevily injekční formy tří atypických antipsychotik – olanzapin, ziprasidon a aripiprazol. Některá AAP je vzhledem k menšímu sedativnímu vlivu nutné podávat společně s BZD, což však na druhé straně umožňuje případně oddělit při opakovaném užití jejich antipsychotický efekt od efektu sedativního (BZD).

Tabulka 2 shrnuje hlavní charakteristiky preparátů běžně užívaných k léčbě agitace a neklidu v psychiatrických lůžkových zařízeních.

Možné lékové interakce

Risperidon a olanzapin jsou metabolizovány přes CYP2D6, a proto jejich hladina může být vyšší při souběžném podávání silných inhibitorů tohoto enzymového komplexu (fluoxetin, paroxetin, vysoké dávky sertralinu) (35). Olanzapin je metabolizován dále přes CYP1A2, a jeho efekt proto může být nižší u kuřáků cigaret (35). Ziprasidon, quetiapin a aripiprazol jsou metabolizovány přes CYP3A4,

Tabulka 2. Základní charakteristika nejčastěji užívaných preparátů u neklidných pacientů

Skupina farmak	Účinná látka	Aplicační forma			Farmakokinetika			Maximální jednorázová dávka (mg)	Běžné dávkování pro die (mg)	Sedativní efekt	Nejčastější nežádoucí účinky
		p. o.	i. m.	i. v.	Způsob aplikace	Tmax	Poločas				
Benzodiazepiny	Lorazepam	X	X	–	p. o. i. m.	1–2 h 3 h	8–25 h	3 2–3	3–10 3–10	silný	útlum dechového centra, paradoxní reakce (zhoršení neklidu, iritabilita, dezinhibice), hypotenze, riziko rozvoje závislosti při dlouhodobém užívání
	Diazepam	X	X	X	p. o. i. m.	0,5–2 h 1,5 h	20–100 h	20 10–20	5–40 10–40	silný	
	Klonazepam	X	X	–	p. o. i. m.	1–4 h 3 h	30–40 h	2–4 2	0,5–6 1–10	silný	
	Midazolam	X	–	X	p. o.	30–90 min	1,5–2,5 h	15	7,5–15	silný	
Typická antipsychotika	Haloperidol	X	X	X	p. o. i. m.	2–6 h 15–60 min	10–38 h	7,5–10 10	3–7,5 5–40	slabý/ střední	EPS, prodloužení QTc intervalu, dysforie, akutní dystonie, NMS, zvýšení hladiny prolaktinu
	Levomepromazin	X	X	–	p. o. i. m.	1–3 h 30–90 min	15–30 h	50 25–50	100–250 75–100	silný	
	Zuclopenthixol	X	X	–	p. o. i. m.	4 h 24–48 h	20 h	50 50	10–75 50–150/3 dny	silný	
	Tiapridal	X	X	X	p. o. i. m.	1 h 30 min	2,9 h ženy 3,6 h muži	400 200	400–1 200 300–800	slabý/ střední	
	Loxapin	X	–	–	p. o.	2 min	4 h	10	60–100	střední	
Atypická antipsychotika	Risperidon	X	–	–	p. o.	1 h	3 h (RM) 20 h (PM)	3	2–6	slabý	zvýšení hladiny prolaktinu, nárůst hmotnosti
	Ziprasidon	X	X	–	p. o. i. m.	6–8 h < 1 h	7 h 2–5 h	75 20	80–160 10–20	slabý	prodloužení QTc intervalu
	Olanzapin	X	X	–	p. o. i. m.	6 h 15–45 min	21–54 h 21–54 h	20 10	5–20 5–20	střední	nárůst hmotnosti, ortostatická hypotenze
	Quetiapin	X	–	–	p. o.	1,5 h	6 h	200	400–750	střední	nárůst hmotnosti
	Aripiprazol	X	X	–	p. o. i. m.	3–5 h 1–3 h	75 h (RM) 146 h (PM) 75 h (RM) 146 h (PM)	15 15	10–30 15–30	slabý	akatie

RM – rychlý metabolizátor, PM – pomalý metabolizátor, EPS – extrapyramidový syndrom, NMS – neuroleptický maligní syndrom

a proto induktory (karbamazepin, fenytoin) nebo inhibitory (ketokonazol) tohoto cytochromu mohou výrazně ovlivnit jejich plazmatickou koncentraci (35). Aripiprazol je dále metabolizován i přes CYP2D6 (36). U haloperidolu můžeme pozorovat významné interakce při konkomitantním podávání karbamazepinu, lithia nebo SSRI preparátů (37).

Farmakologické postupy u psychotického neklidu a neklidu u mánie

Informace o užití neklidové medikace u psychotického neklidu a neklidu u mánie v tomto článku vycházejí ze dvou hlavních zdrojů. Prvním je doporučení amerických expertů „2005 Expert Consensus Guidelines on the Treatment of Behavioral Emergencies“ (38) (tabulka 3), tím druhým jsou doporučení NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence Guidelines) z Velké Británie (39). Ideální neklidová medikace

by dle těchto doporučení měla splňovat tyto parametry:

- je neinvazivní a snadno se aplikuje
- má rychlý nástup účinku
- efektivně tlumí neklid, aniž by nadměrně tlumila pacienta
- pozitivně ovlivňuje základní příznaky onemocnění
- má příznivou snášenlivost a bezpečnostní profil

I když při farmakoterapii preferujeme perorální podávání medikace, při nespolupráci pacienta se neobejdeme bez parenterálního podávání psychofarmak intramuskulárně, eventuálně intravenózně. Nevýhody léčby p. o. mohou být sníženy použitím rychle rozpustných tablet nebo roztoku léku. Zklidnění neklidného nemocného představuje krátkodobý cíl, kterého je třeba dosáhnout během minut, maximálně hodin.

U psychotického neklidu se jako nejideálnější preparáty podávané per os ukázaly: olanzapin, risperidon s nebo bez BZD a haloperidol s BZD (38). U neklidu u mánie je navíc možno jako první volbu podat divalproex s antipsychotikem (38). První volbu v případě intramuskulárního podání zahrnují: olanzapin, haloperidol a BZD; a ziprasidon s nebo bez BZD (38). Lorazepam je ze všech preparátů BZD k léčbě agitovanosti nejvhodnější, protože se při intramuskulárním podání vstřebává úplně a rychle (22). V ČR lze jako náhradu za lorazepam doporučit klonazepam.

Protože má intramuskulární podání kombinace haloperidolu a lorazepamu rychlejší nástup účinku než jednotlivé preparáty a kombinace umožňuje takto podání nižší dávky haloperidolu (tedy snižuje riziko nežádoucích účinků) (28), jsou tyto preparáty často podávány společně. Tato kombinace zůstává nejčastěji používanou formou farmakologické léčby u neklidu (40), a to

Tabulka 3. Doporučení amerických expertů „2005 Expert Consensus Guidelines on the Treatment of Behavioral Emergencies“ k léčbě psychotického neklidu a neklidu u mánie

	Perorální medikace		Intramuskulární medikace	
	První volba	Druhá volba	První volba	Druhá volba
Psychotický neklid	olanzapin (10 mg) risperidon (2 mg) ± BZD haloperidol (5 mg) + BZD	quetiapin (200 mg) haloperidol (10 mg) ziprasidon (20 mg) ± BZD olanzapin (10 mg) + BZD	olanzapin (10 mg) haloperidol (5 mg) + BZD ziprasidon (20 mg) ± BZD	haloperidol (10 mg) olanzapin (10 mg) + BZD*
Neklid u mánie	olanzapin (10 mg) divalproex + AP risperidon (2 mg) ± BZD haloperidol (5 mg) + BZD	olanzapin (10 mg) + BZD quetiapin BZD haloperidol (10 mg) ziprasidon (20 mg) + BZD divalproex	olanzapin (10 mg) haloperidol (5 mg) + BZD	ziprasidon (20 mg) ± BZD BZD olanzapin (10 mg) + BZD* haloperidol (10 mg)

AP – antipsychotikum, BZD – benzodiazepinový preparát, * – i když intramuskulární podání olanzapinu společně s BZD preparátem je dle konsenzu expertů (29) možné, tato kombinace není doporučována pro potenciální nadměrnou sedaci a kardiorespirační útlum

i navzdory drtivé preferenci pro využití perorální medikace (38), potenciálním nežádoucím účinkům spojených s TAP, včetně EPS, akutní dystonie, hypotenze a rizika rozvoje neuroleptického maligního syndromu (NMS) (41) a dostupnosti bezpečnějších (42, 43) a méně tlumících AAP (44).

Zajímavé je zjištění, že i přes řadu důkazů o tom, že AAP mají u tlumení neklidu srovnatelnou, nebo dokonce větší účinnost než TAP (18, 45, 46), intramuskulární podání haloperidolu s lorazepamem (nebo u nás stále ještě nejčastěji s diazepamem) zůstává jedním z nejpreferovanějších přístupů (40). Svoji roli zde hraje zřejmě dlouhodobá zkušenost. Zde je nutné poznamenat, že oba zdroje považují intramuskulární aplikaci diazepamu za nevhodný postup (38, 39).

Perorálně podávané léky jsou obecně pomaleji působící než léky podané intramuskulárně cestou, ačkoli několik randomizovaných, dvojitě slepých studií prokázalo, že perorální podání risperidonu v monoterapii má stejně rychlý účinek jako intramuskulární podání haloperidolu (46). V obdobné studii se risperidon společně s lorazepamem ukázal být stejně efektivní a rychle působící u psychotického neklidu jako intermuskulární podání haloperidolu a lorazepamu (18).

Kromě toho, randomizované, kontrolované studie prokázaly, že intramuskulární podání ziprasidonu (45) a olanzapinu (47) snižuje rychleji psychotické symptomy i neklid než podání haloperidolu, intramuskulární olanzapin snižuje manický neklid účinněji než lorazepam (48). Intramuskulární léčba olanzapinem by neměla přesáhnout tři po sobě jdoucí dny. Intramuskulární podání AAP má obecně promptnější nástup účinku než jejich perorální podání. Nejrychleji působícím preparátem zůstává i nadále intramuskulárně podaný lorazepam.

Zajímavým preparátem je rychle působící přípravek z řad antipsychotik, loxapin, který byl vyvinut speciálně pro léčbu neklidu u pacientů s psychózou nebo mánií (49). Přípravek

je užíván formou inhalace, a je proto lépe tolerován ze strany pacientů. Dvě randomizované, placebem kontrolované studie přinesly velice slibné výsledky, kde loxapin významně snižoval úroveň neklidu ve srovnání s placebem jak u pacientů se schizofrenií (50, 51), tak u pacientů s bipolární afektivní poruchou (49). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nepříjemná chuť v ústech, závratě a sedace. Závažnější nežádoucí účinky nebyly zaznamenány (52). Preparát loxapine zatím není schválen k použití v České republice.

Pro pacienty se závažnými psychotickými příznaky nebo nemocné rezistentní na antipsychotika přichází v úvahu elektrokonvulzivní terapie (EKT) v kombinaci s antipsychotiky (53). Účinnost EKT v léčbě agitovaných nemocných s mánií byla sledována jen v otevřených studiích a kazuistických sériích.

Farmakologické postupy u nepsychotického neklidu (úzkostné stavy)

U akutní nepsychotické agitovanosti a neklidu (akutní stresová reakce, neklid při poruše přizpůsobení nebo u poruchy osobnosti) je první volbou perorální podání BZD, kde se využívá jejich sedativního i anxiolytického působení. Největší zkušenosti jsou s lorazepamem, protože má krátký biologický poločas, nemá aktivní metabolity a nepůsobí interakce mezi léky. Pro jeho nedostupnost v České republice se jako alternativa používá klonazepam a midazolam. Diazepam se vyhýbáme pro jeho amnestický efekt. Midazolam má ze všech léků dostupných v České republice nejrychlejší nástup účinku a jedna studie prokázala, že 5 mg midazolamu redukuje agitovanost efektivněji než 10 mg haloperidolu (54). Nevýhodou může být až příliš krátká doba poločasu, která může vést k nutnosti opakování dávek. Zvýšenou pozornost věnujeme riziku útlumu dýchacího centra.

Při neúspěchu dále zvažujeme podávání antipsychotik, při převaze úzkostné symptomatiky tiaprid ve velmi individuálním dávkování 100–1 200 mg perorálně, případně intramuskulárně. Při přetrvávání neklidu, nebo v případě násilného chování přistoupíme k léčbě antipsychotiky, a to haloperidolem anebo AAP (obdobně jako při tlumení akutního psychotického neklidu) (1).

Závěr

Farmakologická léčba je v algoritmu zvládání akutně neklidného pacienta až na samém konci. Měla by být zahájena pouze v případech, když selžou deeskalační techniky i další nefarmakologické postupy a neklid u pacienta se nám nedaří zvládnout. Nesmíme zapomínat, že akutní neklid může mít (i u tzv. chronického psychiatrického pacienta) somatický původ, který vyžaduje rychlý terapeutický zásah dle spouštěcí příčiny. Velice důležité je proto hodnotit stav pacienta diferenciálně diagnosticky po celou dobu interakce. Neklidovou medikaci (správný přípravek i formu podání) podáváme až na základě zevrubného posouzení možných příčin neklidu. Kontraindikací podávání léků je pouze úraz hlavy a závažná intoxikace.

Ideální neklidová medikace by měla být neinvazivní, snadno aplikovatelná, s rychlým nástupem účinku, efektivně tlumící neklid bez nadměrné sedace pacienta, která pozitivně ovlivňuje příznaky základního onemocnění a je dobře tolerovaná. Nicméně i přes pestrou paletu preparátů ani jeden z nich nesplňuje všechny podmínky (27).

Je škoda, že v našem arzenálu neklidové medikace schází lorazepam, který představuje zlatý standard mezi BZD preparáty, a to jak v perorální, tak i v intramuskulární formě. Diazepam, který se u nás tak často užívá, je naopak mezinárodními doporučeními, zvláště pak v intramuskulární formě, na listině preparátů nevhodných k řešení akutního neklidu. Mnohem méně často jsou užívány další BZD

preparáty, jako je klonazepam či midazolam, i když z mnoha ohledů mají lepší farmakokinetické vlastnosti než vzpomínaný diazepam. Velkou roli zde jistě hraje dlouhodobá klinická zkušenost a nepochybně i otázky ekonomické. Stejně tak je tomu u antipsychotik, kde i přes dostupnost preparátů novějších, zejména ze skupiny AAP, které mají stejný rychlý nástup účinku a častokrát i bezpečnější profil než TAP, zůstávají v preferenci na druhém místě.

Nesmíme však zapomínat, že téměř všechny citované studie mohou být svým způsobem zkreslené, jelikož do nich bývají zařazováni pouze ti neklidní pacienti, kteří s účastí písemně souhlasí, a lékař je ochoten riskovat, že neví, co budou užívat. Je pravděpodobné, že pacienti s nejtěžšími příznaky nejsou do těchto studií zařazováni, a tak se musíme v těch nejtěžších případech opřít o ona zmiňovaná vodítka expertů, ale především o naši vlastní klinickou zkušenost (1).

Literatura

1. Vevera J, Jiráček R, Uhrová T, et al. Možnosti ovlivnění agitovaného a násilného chování v psychiatrické praxi. *Psychiatr praxi* 2007; 2: 66–71.
2. Owen C, Tarantello C, Jones M, et al. Violence and aggression in psychiatric units. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1452–1457.
3. Vevera J, Hubbard A, Vesely A, Papezova H. Violent behaviour in schizophrenia. Retrospective study of four independent samples from Prague, 1949 to 2000. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 426–440.
4. Vevera J, Svarc J, Grohmannova K, et al. An increase in substance misuse rather than other mental disorders has led to increased forensic treatment rates in the Czech Republic. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 380–387.
5. Yang M, Wong SC, Coid J. The efficacy of violence prediction: A meta-analytic comparison of nine risk assessment tools. *Psychological Bulletin* 2010; 136: 740–767.
6. Douglas KS, Guy LS, Hart S. Psychosis as a risk factor for violence to others: A meta-analysis. *Psychological Bulletin* 2009; 135: 679–706.
7. Vevera J, Uhrová T, Jiráček R, et al. Násilné chování a možnosti jeho ovlivnění (I) výskyt, rozdělení a klinické koreláty. *Psychiatr. praxi* 2002; 5: 40–43.
8. Doubek P. Jak můžeme řešit agitovanost a neklid v ambulantní psychiatrické praxi? *Psychiatr praxi* 2004; 5(3): 139–141.
9. Vevera J, Jiráček R, Uhrová T, et al. Možnosti farmakologického ovlivnění násilného chování u pacientů s demencí. *Čes a slov Psychiatr* 2003; 3: 142–144.
10. Hanušková V. Terapie akutního neklidu a agrese. *Psychiatr. praxi* 2008; 9: 172–177.
11. Hýža M, Chvilá L. Terapie neklidu u duševních poruch způsobených psychoaktivními látkami. *Psychiatr. praxi* 2009; 10: 220–222.
12. Chval J. Nejčastější příčiny neklidu na somatickém oddělení. *Psychiatr. praxi* 2008; 9: 164–165.
13. Jiráček R. Poruchy chování a nálady u demencí. *Psychiatr. praxi* 2011; 12: 56–60.
14. Vevera J. Komunikace s agresivním pacientem. In: Ptáček R, Bartůněk P. *Etika a komunikace v medicíně*. Grada, Praha 2011: 381–387.
15. Fulde G, Preisz P. Managing aggressive and violent patients. *Aust Prescr* 2011; 34: 115–118.
16. Raboch J, Anders M, Praško J, et al. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Infopharm 2006: 204.
17. Crowner ML. *Understanding and treating violent psychiatric patients*. Washington DC, American Psychiatric Press, Inc., 2000.
18. Currier GW, Chou JC, Feifel D, et al. Acute treatment of psychotic agitation: A randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 386–394.
19. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther* 2010; 32: 403–425.
20. Atakan Z, Davies T. ABC of mental health. Mental health emergencies. *BMJ* 1997; 314: 1740–1742.
21. Kerr IB, Taylor DM. Acute disturbed or violent behaviour principles of treatment. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 271–277.
22. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci* 1982; 71: 248–252.
23. Currier GW, Medori R. Orally versus intramuscularly administered antipsychotic drugs in psychiatric emergencies. *J Psychiatr Pract* 2006; 1: 30–40.
24. McAllister – Williams RH, Ferrier IN. Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 485–489.
25. Fisman DN, Harris AD, Sorock GS, et al. Sharps-related injuries in health care workers: A case-control study. *Am J Med* 2003; 114: 688–694.
26. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy conference of the European Society of Cardiology, *Cardiovasc Res* 2000; 47: 219–233.
27. Hankin CS, Bronstone A, Koran LM. Agitation in the inpatient psychiatric setting: a review of clinical presentation, burden, and treatment. *J Psychiatr Pract* 2011; 17: 170–185.
28. Battaglia J, Moss S, Rush J. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 335–340.
29. Kališová L, Raboch J, a skupina EUNOMIA. Psychofarmaka podávaná při akutním neklidu – mezinárodní srovnání, projekt EUNOMIA. *Psychiatrie* 2008; 12(Suppl 1): 39.
30. Raboch J, Kalisova L, Nawka A, et al. Use of coercive measures during involuntary hospitalization: Findings from ten European countries. *Psychiatr Serv* 2010; 61:1012–1017.
31. Dietrich JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1998; 49: 184–188.
32. Žukov I, Vevera J, Morcinek T. Farmakologické ovlivnění násilí. 42. Česko-slovenská psychofarmakologická konference. Sborník abstrakt, Galén 2000; 148.
33. Kališová L, Raboch J, Čihál L, et al. Výsledky podrobného sledování použití omezovacích prostředků během hospitalizace – projekt EUNOMIA, výsledky v ČR. *Čes. a slov. Psychiatr* 2008; 104: 52–58.
34. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005; 65: 1207–1222.
35. Sharif ZA. Pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interactions of atypical antipsychotics in special populations. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry* 2003; 5(Suppl 6): 22–25.
36. Argo TR, Carnahan RM, Perry PJ. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 212–228.
37. Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *Pharm Pharmacol* 2006; 58: 871–885.
38. Allen MH, Currier GW, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005; 11(Suppl 1): 5–108.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Violence: The short-term management of disturbed/violent behaviour in in-patient psychiatric settings and emergency departments*. London: Royal College of Nursing; 2006.
40. Jaffe A, Levine J, Citrome L. "Stat" medication administration predicts hospital discharge. *Psychiatr Q* 2009; 80: 65–73.
41. Mohr P, Pecenek J, Svestka J, et al. Treatment of acute agitation in psychotic disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 327–335.
42. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 203–209.
43. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, et al. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1869–1879.
44. Miller DD. Atypical antipsychotics: Sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2004; 6: 3–7.
45. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 933–941.
46. Lim HK, Kim JJ, Pae CU, et al. Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: A randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 81–86.
47. Breier A, Meehan K, Birkett M, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 441–448.
48. Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 389–397.
49. Citrome L. Aerosolised antipsychotic assuages agitation: Inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 330–340.
50. Lessem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: Multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 51–58.
51. Allen MH, Feifel D, Lessem MD, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011 (v tisku).
52. Nordstrom K. Inhaled loxapine for acute agitation in schizophrenia and bipolar disorder. *Future Neurol* 2009; 4: 539–545.
53. Seifrtová D. Akutní neklid a agitovanost. *Postgraduální medicína* 2005: 7108–7111.
54. Wyant M, Diamond B, O'Neal E, et al. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 126–129.

Článek doručen redakci: 7. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 2. 2012

MUDr. Alexander Nawka

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, Praha 2
a.nawka@gmail.com

